

Julie Ölschläger
Dr. med.

Ythdf2-mediated post-transcriptional control of gene expression regulates cardiac remodeling

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Dr. med. Mirko Völkens

Herzinsuffizienz ist weltweit gesehen eine der am schnellsten zunehmenden kardiovaskulären Krankheiten mit steigenden Patientenzahlen und Todesfällen. Herzinsuffizienz beschreibt ein klinisches Stadium, in welchem das Herz nicht mehr in der Lage ist, die peripheren Gewebe mit der benötigten Menge an Blut zu versorgen. Damit kann der metabolische Bedarf nicht mehr gedeckt werden. Es ist die gemeinsame Endstrecke vieler verschiedener kardialer Erkrankungen. Kardiales Remodeling während der Entstehung von Herzinsuffizienz ist vor allem gekennzeichnet durch Hypertrophie, Aktivierung des neurohumoralen Systems, Induktion von Apoptose und Autophagie, gesteigerter Fibrose und Entzündung, Veränderungen des kontraktiven Apparates des Herzens, oxidativem Stress und der Induktion fetaler Gene. Therapeutisch steht eine Reihe pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Ansätze zur Verfügung. Nichtsdestotrotz bleibt die Prognose sehr schlecht und neue therapeutische Ansätze sind nötig, um das Outcome von Herzinsuffizienz Patienten zu verbessern.

Die Gen Expression von der DNA zum fertigen Protein beinhaltet die Transkription und Translation. Beide Schritte werden durch vielfältige Mechanismen moduliert. So kann eine Reihe unterschiedlicher Proteine aus ein und derselben RNA entstehen. Die post-transkriptionelle Regulation von RNA während kardialem Remodeling ist erst in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerückt. Die häufigste RNA Modifikation ist die RNA Methylierung. Die Adenosin Methylierung an der Stickstoff-6 Position, N⁶-Methyladenosin (m⁶A) wurde bereits in den 1970ern entdeckt. Dennoch wird die Rolle von m⁶A in kardialen Erkrankungen erst untersucht. Die RNA Methylierungslevel werden durch die „writer“ (Methyltransferasen), wie METTL3 und METTL14, und „eraser“ (Demethylasen), wie FTO und ALKBH5, reguliert. Erkannt wird die Methylierung durch „reader“ Proteine wie Ythdf1-3. Das Erkennen und Binden der „reader“ Proteine ist ein essenzieller Schritt in der folgenden Prozessierung der methylierten mRNA. Die dynamische Modifikation von m⁶A während Herzinsuffizienz suggeriert eine Rolle von m⁶A in kardialem Remodeling. Die „writer“ und „eraser“ wurden schon im kardialen Kontext untersucht, die „reader“ bisher jedoch kaum.

Diese Arbeit fokussiert auf den m⁶A „reader“ Ythdf2. Die zentrale Hypothese der Arbeit besagt, dass Ythdf2 durch post-transkriptionelle Kontrolle der Gen Expression zu pathologischem Remodeling beiträgt.

Es konnte gezeigt werden, dass Ythdf2 als Reaktion auf einen hypertrophen Stimulus *in vivo* und *in vitro* ansteigt. Ythdf1 und Ythdf3 dagegen bleiben unverändert. Um die Rolle von Ythdf2 während kardialem Remodeling weiter zu untersuchen, wurde ein Ythdf2 Knockout

Model *in vivo* und ein Ythdf2 Knockdown Model *in vitro* etabliert. Dann wurde der Effekt von dezimiertem Ythdf2 auf die kardiale Homöostase und Remodeling untersucht. Es wurde gezeigt, dass Ythdf1 und Ythdf3 unverändert bleiben und damit nicht für den Verlust von Ythdf2 kompensieren. Außerdem wurde gezeigt, dass das Fehlen von Ythdf2 zu einer verminderten kardialen Funktion führt, zu verschlimmter kardialer Hypertrophie und erhöhter Fibrose.

In Zusammenschau konnte diese Arbeit Belege bieten, dass Ythdf2 vermittelte post-transkriptionelle Kontrolle von Gen Expression kardiales Remodeling beeinflusst und das Fehlen von Ythdf2 kardiales Remodeling in einer ungünstigen Art prägt.